Dr. med. et phil. HANS KAETHER

Über pathergische Reaktionen im Verlauf von Leukämien

M 192

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0097

Aus der III. Medizinischen Universitätsklinik Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Werner Jansen)

Über pathergische Reaktionen im Verlauf von Leukämien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Dr. phil. HANS KAETHER
aus Aachen

Tag der Promotion: 30. 7. 1937

Gedruckt in der Buchdruckerei der Union Deutsche Verlagsgesellschaft Berlin
Roth & Co.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck.
Referent: Dozent Dr. Jürgens.
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau Eva

Es entspricht der Eigenart der Medizin als Erfahrungswissenschaft, daß sie in ihrem Forschen und Fortschreiten an die Methode der Induktion gebunden ist. Immer wieder, unter den gleichen Voraussetzungen, beobachtete Erscheinungen und Abläufe führen zur Erkenntnis und Formulierung von physiologischen und pathologischen Gesetzmäßigkeiten. Bewußt ist uns dabei durchaus, und daher gebrauchen wir das Wort „Gesetzmäßigkeiten", daß diese in keiner Weise die Starre und die absolute Gültigkeit der „Gesetze" der exakten Naturwissenschaften haben und haben können. Die gleichen Bedingungen exogener Art müssen bei der ex constitutione et ex dispositione resultierenden Differenzierung der belebten Wesen auch gleicher Art und gleichen Alters, d. h. bei der Verschiedenartigkeit ihrer ererbten, erworbenen und jeweiligen Reaktionslage, die mannigfaltigsten Bilder zeitigen. Die Bilder, besser, da es sich ja um ein Geschehen handelt, die Bilderfolgen, die uns als das übliche Resultat eines Widerstreits exogener und endogener Faktoren erscheinen, repräsentieren uns die „Gesetzmäßigkeit" des Ablaufes. Zwar zeigen auch die klassischen Abläufe noch die individuellen Variationen, aber ihr Streuungskegel ist so gering, daß er sich noch dem Rahmen eines Schemas einfügt. Außerhalb dieses Rahmens spielt sich dann das unübliche, das nichtklassiche Geschehen in seiner großartigen Variationsbreite ab, ohne daß es deshalb weniger lebenswahr, weil anscheinend weniger „gesetzmäßig" ist. Auch im nichtklassischen Geschehen walten Gesetzmäßigkeiten, wenn diese auch nicht so evident sind, da ihnen das zwingende Beweismittel der „großen Zahl" fehlt.

Die induktive Methodik, deren sich, wie eingangs erwähnt, die medizinische Forschung bedienen muß, d. h. die Registrierung aller Erscheinungen, die unter gleichen Voraussetzungen auftreten, gibt die Möglichkeit, eben solche Gesetzmäßigkeiten auch wenn sie primär nicht allzusehr hervortreten, zu erkennen. Oft ist ein Verstehen allerdings erst möglich, wenn im Weiterschreiten der Forschung an ganz anderen Stellen biolo-

gischen bzw. pathologischen Geschehens Zusammenhänge aufgedeckt und geklärt worden sind. Das neugewonnene Wissen ist alsdann geeignet, schlagartig auch das Verstehen für Tatsachen und ihre gesetzmäßige Bedingtheit zu erschließen, die bisher in der Kasuistik entweder, ohne den Versuch einer Deutung, nur erwähnt oder, beim Versuch einer Deutung, in ihrem Wesen unrichtig aufgefaßt wurden, da gewisse Erkenntnisse noch nicht weit genug gediehen waren oder überhaupt noch nicht vorlagen.

Zu den bedeutendsten Großtaten der jüngsten medizinischen Forschung gehören, neben den Entdeckungen auf dem Gebiet der Hormone und Vitamine, die Arbeiten von v. Pirquet, Rößle, Klinge u. a., die uns das Wesen der Allergie und des ihr übergeordneten Begriffs der Pathergie erschlossen. Die ungeheure Rolle des Organismus, d. h. der endogenen Momente im pathologischen Geschehen, die einer bakteriologischen Ära kaum noch klar war, ist damit, und man kann sagen wie noch nie in der Geschichte der Medizin, in voller Klarheit erkannt und herausgearbeitet worden. Es erübrigt sich, die Bedeutung dieser Erkenntnisse für die wissenschaftliche Forschung und für das ärztliche und therapeutische Handeln hier zu unterstreichen. Im Zusammenhang mit den eingangs gemachten Ausführungen soll nachstehend nun an einem kleinen Gebiet gezeigt werden, wie Fortschritte im Wissen um allgemeine Lebens- und Krankheitsvorgänge bestimmte Erscheinungen in große Zusammenhänge hineinstellen und Gesetzmäßigkeiten dort erkennen lassen, wo bisher entweder nur über eben diese Erscheinungen als solche berichtet oder darüber hinaus die Rolle, die sie spielen, falsch gesehen wurde.

Unsere Arbeit befaßt sich mit flüchtigen Haut-, Magen- und Darmerscheinungen bei der chronischen myeloischen Leukämie und dem Wesen dieser Symptome im allgemeinen Geschehen sowohl dieser Krankheit, als auch dem der übrigen Leukämien. Wir gehen von den Erscheinungen aus, die zu beobachten wir bei einem an chronischer myeloischer Leukämie leidenden Kranken Gelegenheit hatten, der in der III. Medizinischen Universitäts-Klinik Berlin in Behandlung steht. Wir befassen uns weiterhin mit der Literatur, sofern bei der in Rede stehenden Erkrankung über gleiche oder ähnliche Symptome berichtet

wird, nehmen Stellung zu den Erklärungen anderer Autoren über das Wesen der Erscheinungen und bringen unsere diesbezügliche Ansicht.

Der von uns beobachtete Fall verläuft wie folgt:

Ein 29jähriger Patient unserer Poliklinik leidet an einer seit 1935 festgestellten myeloischen Leukämie. Anfang 1936 erhielt er in einem Berliner Krankenhaus zwei Röntgenbestrahlungsserien. Seit August 1936 stellt sich der Patient etwa vierwöchentlich zur allgemeinen Untersuchung und zur Kontrolle seines Blutbildes bei uns vor. Die Leukocytenzahlen schwanken von August 1936 bis Anfang 1937 zwischen 25 600 und 164 000. Ende Januar 1937 werden 106 000 Leukocyten gezählt. Da — bei unverändert gutem Kräftezustand des Patienten, der die ihm als Angestellten obliegende Büroarbeit ohne Schwierigkeiten zu bewältigen in der Lage ist — das Haemoglobin vom Herbst 1936 von etwa 90 Prozent bis Ende Januar 1937 auf 73 Prozent gesunken ist, wird ihm Arsen (dreimal täglich eine Tablette acid. arsenic. 0,001) verordnet. Der Patient nimmt drei Tage die Tabletten der Verordnung entsprechend (vom 5. bis 7. Februar 1937). In der Nacht vom 7. auf 8. Februar 1937 erwacht er mit einem Spannungsgefühl im rechten Fuß und in der rechten Hand. Er stellt am Fuß eine Schwellung fest, die sich vom Gewölbe auf das Dorsum und bis an den medialen Knöchel erstreckt. Gleichzeitig ist auch die rechte Hand geschwollen. Am Mittag des 8. Februar 1937 sucht der Patient unsere Poliklinik auf. Es wird als Befund erhoben: Starke ödematöse Schwellung und Rötung der rechten Hand, des rechten Unterarms und des rechten Oberarmes bis etwa 10 cm oberhalb der Ellenbeuge. Das Ausmaß der Schwellung wird dadurch charakterisiert, daß beispielsweise der rechte Unterarm 20 cm oberhalb des Handgelenkes einen um 7 cm größeren Umfang hat als der linke Arm an der entsprechenden Stelle, und daß der Patient nicht in der Lage ist, die geschwollene Hand zu schließen. Im Bereich der Schwellung fühlt sich die Haut wärmer an als die des anderen Armes. Am rechten Fuß besteht nur noch eine leichte Schwellung unterhalb des malleolus internus. Die hier von dem Patienten in der vergangenen Nacht festgestellte Schwellung ist also im wesentlichen abgeklungen. Die Körpertemperatur beträgt am Mittag des 8. Februar 37,9°

(axillar). Subjektiv empfindet der Patient Spannungs- und Wärmegefühl im Bereich der Schwellungen. Es erfolgt stationäre Aufnahme. Am Abend des 8. Februar reicht die Schwellung bis an das Acromion und die Axilla und dehnt sich nun nicht mehr weiter aus. Die Temperatur ist 6 Uhr abends bis 38,4° angestiegen. Unter Absetzung des Arsens, Umschlägen mit Alkohol und essigsaurer Tonerde āā, peroralen Calciumgaben und einer Ricinusdosis am 8. Februar klingt die Schwellung im Lauf der nächsten vier Tage ab und ist am 12. Februar völlig verschwunden. Die Temperatur, die am 9. Februar noch zwischen 37° und 38° lag, ist auch zur Norm zurückgekehrt. Noch eher war das Oedem unterhalb des rechten Knöchels behoben. Am 13. Februar wird der Patient bei subjektivem Wohlgefühl entlassen.

Der letzte Blutstatus vor Auftreten der vorbeschriebenen Erscheinungen im Vergleich mit dem vom 8. Februar ergibt folgendes Bild:

Blutstatus am

	21. Januar 1937	8. Februar 1937
Erythrocyten:	3,77 Mill.	3,7 Mill.
Haemoglobin:	73 %	77%
Leukocyten:	106 000	190 000
Basophile:	3 %	8%
Eosinophile:	3 %	1%
Myeloblasten:	—	4%
Myelocyten:	21,5%	30%
Jugendliche:	15 %	14%
Stabkernige:	7,5%	2%
Segmentkernige:	42,5%	35%
Lymphocyten	5 %	4%
Monocyten:	2,5%	2%

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten beträgt am 8. Februar nach Westergreen 20 und 60 mm. Die Gerinnungszeit 10′ die Blutungszeit 3′. Die Thrombocyten belaufen sich (nach der Methode von J ü r g e n s gezählt) auf 370 000.

Bei der sehr eingehenden klinischen Durchuntersuchung am 8. Februar und den folgenden Tagen bietet der Patient im übrigen, abgesehen von einer den linken Rippenbogen um etwa

drei Querfinger überragenden Milz von derber Konsistenz, somatisch und funktionell keinerlei Besonderheiten. Vor allem sind vergrößerte Lymphknoten nicht palpabel; die Thoraxdurchleuchtung ergibt kein von der Norm abweichendes Bild.

Am Morgen des 16. Februar bemerkt der Patient eine Schwellung am linken Ellenbogen, nachdem dort tags zuvor eine leichte Druckempfindlichkeit bestanden hatte. Die Schwellung breitet sich im Laufe des Tages auf den ganzen linken Unter- und Oberarm aus und ist in ihrem Wesen und Ausmaß analog den oben beschriebenen Erscheinungen, die kurz vorher den anderen Arm betrafen. Am Mittag des 16. Februar kommt der Patient zu uns in die Klinik. Die Leukocytenzahl beträgt 216 000. Als Körpertemperatur wird am Abend des 16. Februar 38,2° gemessen. Schneller als beim ersten Male gehen die Erscheinungen zurück, die Temperatur liegt am übernächsten Tage bereits unter 37°, und am 19. Februar ist die Schwellung völlig verschwunden. Am 20. Februar verläßt der Patient das Krankenhaus.

Weiterhin berichtet uns der Patient von einer flüchtigen, 1 cm im Umfange ausmachenden Schwellung des rechten Oberschenkels am 21. Februar, die sich bereits am Tage vorher durch ein leichtes Schwere- und Druckgefühl und eine geringe Temperaturerhöhung (37,3°) angekündigt hatte. Keine Rötung und fühlbare lokale Temperatursteigerung. Am Morgen des 22. ist die Schwellung verschwunden.

Am 23. Februar kommt es zu einer Schwellung der rechten Hand und des rechten Unterarmes, die am 26. Februar wieder völlig verschwunden ist. Gleichzeitig mit der Schwellung kommt es am 23. Februar etwa alle zwei Stunden zum Erbrechen, das auch in den nächsten Tagen sich noch öfter wiederholt, obgleich der Patient am 23. und 24. Februar nur Pfefferminztee, später dazu noch Haferschleim zu sich nimmt. Erst nach einer Woche ist der Zustand endgültig behoben.

Anamnestisch sind weder Schwellungen der beschriebenen Art, noch auch ein derart oder ähnlich protrahierter Zustand von Erbrechen jemals früher zu verzeichnen gewesen.

Bei kritischer Wertung der im vorangegangenen geschilderten Ereignisse sollen vorab zwei Momente berücksichtigt werden:

1. Sind die Erscheinungen, die ja im Anschluß an eine drei Tage lang durchgeführte perorale Arsenaufnahme auftraten, als unmittelbarer toxischer Effekt des Arsens aufzufassen?

Nach Poulsson ist das Resultat einer längeren Arsenbehandlung eines gesunden Menschen mit mehreren Milligramm täglich eine eigenartige, dem Hungergefühl ähnliche Sensation im Epigastrium, gesteigerte Appetenz und gesteigerter Durst, ein unbestimmter Eindruck von Leistungsfähigkeit und Wohlempfinden. Ferner kommt es zu einer Zunahme des Körpergewichts. Die Magenverdauung wird in keiner Weise beeinflußt.

Danach und angesichts der Tatsache, daß unser Patient nur drei Tage hindurch pro die 3 Milligramm Arsen zu sich nahm, ist die oben gestellte Frage zu verneinen.

Inwieweit ein mittelbarer Effekt des Arsens bei unserem Leukämiker an der Auslösung der geschilderten Symptome vorgelegen haben kann, wird später erörtert werden.

2. Ist das plötzliche Ansteigen der Leukocyten von 106 000 am 21. Januar 1937 auf 190 000 am 8. Februar 1937 als auslösender Faktor anzusprechen?

Auch hier müssen wir einen ablehnenden Standpunkt einnehmen, da wir im Herbst 1936 innerhalb von etwa fünf Wochen eine plötzliche Vermehrung der Leukocyten um etwa 140 000 erlebten, ohne daß irgendein Symptom diesen Anstieg begleitete.

Nach Berücksichtigung der beiden, im vorstehenden behandelten Punkte, ergibt sich für uns folgende Fragestellung:

I. Besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Leukämie einerseits und den Oedemen und dem fast eine Woche hindurch immer wieder auftretendem Erbrechen andrerseits?

II. Welcher Art ist, falls ein Kausalnexus grundsätzlich zu bejahen ist, der Zusammenhang?

Zur Beantwortung der Fragen ist weiter auszuholen. Die chronische myeloische Leukämie zeichnet sich dadurch aus, daß Erscheinungen an der Haut in ihrem Gefolge selten sind.

1920 schreibt Tomaszewski (im Lehrbuch von Riecke), daß Hautaffektionen bei der myeloischen Leukämie bis dahin anscheinend noch nicht beobachtet worden sind.

1929 wird von Arzt und Fuß (im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Jadassohn) diese Auffassung zwar als unrichtig bezeichnet. So hat nach den vorgenannten Autoren S. Bettmann im Jahre 1910, wenn auch unter Betonung ihrer Seltenheit, bereits über Hauterscheinungen im Gefolge der chronischen myeloischen Leukämie berichtet. Bettmann hat auch die leukämischen Tumoren, d. h. die myeloischen Infiltrationen einerseits, und banale Hauterscheinungen, wie Juckzustände und Blutungen andrerseits, erwähnt und damit seinerzeit schon spezifische und unspezifische Affektionen getrennt.

19 Jahre später wird auch von Arzt und Fuß die relative Seltenheit sowohl der spezifischen, wie auch der unspezifischen Hautveränderungen hervorgehoben.

Was übrigens die absolute Häufigkeit der Leukämie angeht, so soll an dieser Stelle eingefügt werden, daß nach übereinstimmenden Feststellungen, die verschiedene Autoren für räumlich weit getrennte Gebiete Deutschlands getroffen haben, eine Zunahme der leukämischen Erkrankungen zu verzeichnen ist. Curschmann hat zuletzt 1935 seine zu diesem Resultat kommenden Ermittlungen für Mecklenburg veröffentlicht. Stagelschmidt berichtet 1933 für Tübingen im gleichen Sinne, Tjaden ebenso aus Leipzig. Es wird hervorgehoben, daß nicht etwa Trugschlüsse, bedingt durch verbesserte Diagnosestellung, größeren Patientenzustrom infolge therapeutischer Erfolge, oder andere Faktoren, vorliegen. Wir erwähnen diese Tatsache, um nicht bei der wiederholten Betonung der relativen Seltenheit der Hauterscheinungen bei der chronischen myeloischen Leukämie die Ansicht aufkommen zu lassen, daß es sich hier de facto wohl nur um akademische Erörterungen handele. Es soll daher auch noch erwähnt werden, daß Arzt 1933 gerade die Kenntnisse der Hauterscheinungen bei allen Leukämien für den Praktiker als besonders wichtig bezeichnet hat.

Wenn wir nach dieser Einschaltung wieder zu unserem Ausgangspunkt zurückkehren, so ist dort anknüpfend zu sagen, daß

Arzt und Fuß als unspezifische Hautveränderungen neben den Hautblutungen noch Pusteln, Furunkel, pruriginöse Affektionen und Urticariaausbrüche erwähnen.

Morawitz und Deneke nennen (im Handbuch der Inneren Medizin von v. Bergmann-Staehelin) 1926 als unspezifische Hautveränderungen ebenfalls Haemorrhagien; zuweilen besteht sodann nach ihnen eine Neigung zu Ekzemen. „Oedeme in vorgerücktem Stadium an den Unterschenkeln dürften wohl mit der allgemeinen Kachexie der Patienten zusammenhängen".

Um für die Erkenntnis der Zusammenhänge und zur Beantwortung unserer zuerst aufgeworfenen Frage weiteres Material zu gewinnen, haben wir uns mit der Kasuistik der Hautveränderungen bei der chronischen myeloischen Leukämie eingehend befaßt und glauben, nichts Wesentliches auf diesem Gebiet übersehen zu haben. Wir haben in der Literatur, wenn auch teilweise am Rande der Darstellungen, Zustände beschrieben gefunden, die eine Analogie zu unseren Beobachtungen bieten.

Steinbrink und Stukowski berichten 1925 über einen Fall von chronischer myeloischer Leukämie mit Hauterscheinungen. Es handelt sich um ein 15jähriges Mädchen, bei dem seit 1920 die Diagnose „myeloische Leukämie" gestellt war. Ende September 1920 hatte schon kurze Zeit starker Juckreiz mit vereinzelten Hautblutungen bestanden. Mitte April 1923 kommt die Patientin zur Aufnahme. Es wird an vier aufeinanderfolgenden Tagen Röntgenbestrahlung der Milz durchgeführt. Ende Mai — also 1½ Monate nach der Bestrahlung und zweifellos also wohl ohne Zusammenhang mit ihr — wird, bei Besserung des Blutbildes, ein vorübergehendes Oedem des rechten Beines in der Krankengeschichte vermerkt. Die Entlassung erfolgt, nach erneuter Bestrahlung, gegen Ende Juni.

Da Ende November desselben Jahres an den Extremitäten, anscheinend ohne äußeren Anlaß, kreisförmige Hautblutungen auftreten, kommt die Patientin erneut in stationäre Behandlung. Ausdrücklich wird berichtet, daß Oedeme und Drüsenschwellungen bei der Aufnahme nicht vorhanden waren. Die Behandlung erfolgt wieder mit Röntgenbestrahlung, zuletzt am 14. Dezember 1923. Am 24. Dezember berichtet die Krankengeschichte über eine Schwellung des rechten Beines und über

eine über den ganzen Körper verbreitete Urticaria. Nach zwei Tagen sind die Erscheinungen wieder abgeklungen.

Außer diesen flüchtigen ödematösen und urticariellen Affektionen treten, bald nach der Wiederaufnahme, an den Streckseiten der Extremitäten „überaus zahlreiche, hautfarbene, stark juckende und daher fast überall zerkratzte, nicht über hanfkorngroße Knötchen auf, die nicht vom banalen Prurigo zu unterscheiden sind". Etwa zwei Monate später — Anfang Februar 1924 — tritt eine Veränderung derart ein, daß zwar noch die gleichen vorbeschriebenen prurigoartigen Effloreszenzen bestehen, an den Streckseiten beider Unterschenkel dazu aber noch „juckende, gelbbraune, rundlich-polygonale, wenig über die Hautoberfläche hervorragende, scharf abgesetzte Knötchen von derber Konsistenz" auftreten. Sie sind „unregelmäßig verstreut, manchmal zu zwei bis drei Einzeleffloreszenzen in Gruppen vereint, von Linsen- bis Stecknadelkopfgröße und mit harter Spitze von braunroter Farbe versehen". Das Exanthem in dieser Form breitet sich dann bis Mitte Februar 1924 auch auf die Oberschenkel und Arme aus. Ende Februar tritt, bedingt durch Gehirnblutung infolge haemorrhagischer Diathese, der Exitus ein.

Kuznitzky, der die histologische Untersuchung der Effloreszenzen durchgeführt hat, stellte fest, daß jedes Infiltrat spezifischer Art fehlte. Er spricht sie daher als „Leukämide" im Sinne von Audry an und will damit den Lokalisationsort des leukämischen Virus („im weitesten Sinne") in der Haut verstanden wissen. Audry hat die Bezeichnung „Leukämide" in Analogie zu den Tuberkuliden, Trichophytiden usw. eingeführt, um einen Unterschied zwischen „toxischen", histologisch unspezifischen Erscheinungen, die abhängig vom Grundleiden sind, einerseits, und den leukämischen Hautveränderungen mit spezifischer Infiltration andrerseits, klar zu kennzeichnen. Kuznitzky selbst meint, daß die unspezifischen, prurigoartigen Effloreszenzen für ein in gleicher Weise angreifendes, vielleicht gemeinsames Toxon bei myeloischer und lymphatischer Leukämie sprechen. Weiterhin führt Kuznitzky an, daß neben den Hautveränderungen bei der Leukämie öfter flüchtige Begleiterscheinungen an der Haut vorkommen. Hierfür zitiert er als Beispiele den, in dem oben an-

geführten, von Steinbrink und Stukowski veröffentlichten Fall, erwähnten Pruritus (1920), die Hautblutungen (November 1923) und die Urticaria (Dezember 1923). Die verschiedentlich aufgetretenen flüchtigen Oedeme werden von Kuznitzky in diesem Zusammenhange nicht erwähnt. Um kachektische Oedeme, die Morawitz und Deneke bei der Beschreibung der Hauterscheinungen im Verlaufe der chronischen myeloischen Leukämie lediglich nennen, dürfte es sich hier nicht gehandelt haben: Denn drei Wochen nach dem erstmals vermerkten Auftreten eines Oedems kommt die Patientin gebessert zur Entlassung und wird nach einem halben Jahr erst wieder aufgenommen. Späterhin tritt ein flüchtiges Oedem gleichzeitig mit einer nach zwei Tagen wieder verschwundenen Urticaria auf. Es scheint uns danach ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Leukämie und diesen Oedemen erwiesen zu sein, zumal auch von einem kachektischen Zustand zu den fraglichen Zeiten in dem Krankenbericht nichts gesagt wird. Wenn es sechs Wochen ante exitum in dem Bericht weiter heißt, daß die Patientin, bei intermittierendem Fieber, gedunsenes Aussehen zeigt und leichte Oedeme an den Augenlidern und unteren Extremitäten bestehen, so sehen wir dann allerdings davon ab, einen primären Zusammenhang mit dem Grundleiden herauszulesen.

Almkvist und Arzt berichten über einen Fall von chronischer myeloischer Leukämie eines 39jährigen Mannes, bei dem auch längere Zeit vor dem Tode, ohne daß, wie aus dem Zusammenhang der Darstellung zu ersehen ist, eine Kachexie vorgelegen hat, und ohne daß eines anderen Faktors, der ätiologisch in Frage kommen könnte, Erwähnung getan wird, ein vorübergehendes starkes Oedem der unteren Extremitäten bestanden hat. Die Autoren haben zu dem Phänomen keine Stellung genommen.

Opitz stellte im Jahre 1930 sieben Fälle von myeloischer Leukämie im Kindesalter zusammen, von denen drei einen akuten und vier einen chronischen Verlauf nahmen. Unspezifische Hautveränderungen waren zu verzeichnen bei drei Fällen, und zwar einmal bei akuter und zweimal bei chronischer Leukämie.

Der erste chronische Fall betrifft einen $2^3/_4$jährigen Knaben. Der Aufnahmestatus ergibt: „Über den ganzen Körper ver-

streut, und zwar spärlich am Rumpf, reichlich an den oberen und unteren Extremitäten, an den Streck- wie an den Beugeseiten, teils einzeln, teils in Gruppen stehende, hanfkorngroße Hauteffloreszenzen, die teils rötlich bzw. mehr bräunlich oder gelblich aussehen, teils ein helles zentrales Bläschen aufweisen. Einzelne lassen Kratzeffekte erkennen." Epikritisch wird vermerkt, daß die im Aufnahmestatus erwähnten pruriginösen Hautveränderungen sehr veränderlich waren (sie wechselten innerhalb weniger Tage in ihrem Aussehen; bald schwand ein Teil der kleinen Knötchen, bald traten neue auf) und schließlich gänzlich verschwanden. Sie werden nach ihrer Art und ihrem Verhalten als unspezifisch angesprochen.

Bei dem zweiten Fall von chronischer myeloischer Leukämie handelt es sich um einen $7^1/_2$jährigen Knaben. Die Diagnose ist mit Sicherheit im Alter von zwei Jahren gestellt, das Leiden besteht zur Zeit des Berichts also $5^1/_2$ Jahre. Die Krankengeschichte erwähnt, daß der Patient um die Weihnachtszeit 1929 sehr starke, vorübergehende Oedeme hatte, die sich alles in allem über drei Wochen hinzogen. Über die Lokalisation und die Dauer im einzelnen ist nichts angegeben. Anfang Februar 1930 kommt der Patient zur Entlassung, ohne daß, wie ausdrücklich vermerkt wird, Oedeme nachweisbar sind. Wenn auch Opitz die erwähnten Oedeme nicht ausdrücklich in Verbindung mit dem Grundleiden bringt, so wird eine andere Erklärung (kardiale, renale usw. Aetiologie) für sie auch nicht gegeben.

Opitz geht am Schluß seiner Arbeit eingehend auf die spezifischen und unspezifischen Hautveränderungen bei den Leukämien ein. Er hebt hervor, daß es in dieser Hinsicht keine charakteristischen Unterschiede zwischen den lymphatischen und myeloischen Leukämien, ebenso wie zwischen den akuten und chronischen Erkrankungen gibt. Allerdings sind Hauterscheinungen bei den akuten Leukämien selten zu verzeichnen. (Nach einer Statistik von Nonta aus dem Jahre 1912 entfallen auf 212 Fälle nur 16 Fälle von akuter Leukämie.) Die weit überwiegende Mehrzahl der Hauterscheinungen ist unspezifischer Natur. Opitz betont daher auch, daß ihm die unspezifischen Affektionen wichtiger als die höchst seltenen spezifischen Veränderungen erscheinen. Opitz sagt wörtlich: „Sie sollten uns bei unklaren Zuständen daran erinnern, die Leukämie

in den Kreis unserer differentialdiagnostischen Erwägungen zu ziehen." Er zitiert in diesem Zusammenhange auch Gottron, nach dem die Hauterscheinungen den hämatologischen Veränderungen vorausgehen können.

Wenn wir weiterhin einen von Weissenbach, Martineau u. a. 1930 veröffentlichten Fall von chronischer Monocyten-Leukämie, bei der Oedeme aufgetreten sind, anführen, so glauben wir, trotz der Begrenzung unserer Kasuistik auf die chronische myeloische Leukämie, dazu berechtigt zu sein, da Naegeli die Existenz einer Monocyten-Leukämie für völlig unbewiesen hält und nach seinen Anschauungen hier, wenn auch nicht eine Leukämie, so doch eine Hyperplasie des myeloischen Zellstaates vorliegen dürfte.

Es handelt sich um einen Patienten, bei dem im Verlauf der Beobachtung neben großen recidivierenden urticariellen Eruptionen ohne Juckreiz und ohne irgendwelche subjektive Sensationen an Stamm und Extremitäten, umschriebene Oedeme, vor allem am Handrücken und im Bereich der Augenlider, dann auch an den Lippen und am Penis, auftraten, die ebenfalls nicht schmerzten und juckten. Die Oedeme bestehen durchschnittlich zwei bis drei Tage und verschwinden sodann wieder. Die tastbaren Lymphknoten sind kaum wahrnehmbar. Bei leichtem Milztumor klagt der Patient über allgemeine Mattigkeit sowie über Schmerzen in den Gelenken, speziell in den Knieen. Nach Röntgenbestrahlung der Milz und der befallenen Hautpartien kommt es zur wesentlichen Besserung der subjektiven Beschwerden; ein objektiver Einfluß auf die Hautaffektionen war im allgemeinen nicht zu verzeichnen. (Referiert von H. Fuß.)

In Ansehung der Tatsache, daß der Patient über Gelenkschmerzen geklagt hat, sei hier eingefügt, daß nach Krafft in seltenen Fällen der kindlichen Leukämie als Frühsymptom Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen auftreten, deren Genese in diesem Stadium der Krankheit nur durch einen pathologischen Blutbefund erkannt werden kann.

Chra. F. Gelderman berichtet über ein 10jähriges Mädchen mit chronischer myeloischer Leukämie, das im Verlauf eines Fieberanfalls eigentümliche und umfangreiche phlegmoneartige Hautinfiltrationen aufwies. Haemorrhagien, Milzvergrößerung und Schleimhauterscheinungen bestanden nicht. Nach

einigen Wochen waren die Erscheinungen völlig abgeklungen. Einige Jahre vorher war bereits ein ähnliches Bild aufgetreten.

Zum Schluß sei noch eine Arbeit von Grosglik aus dem Jahre 1929 angeführt. Ihr liegt ein Fall von chronischer myeloischer Leukämie zugrunde, die mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Etwa zwei Tage nach jeder Bestrahlung — abgesehen von der ersten — kommt es zu Erbrechen, Hautjucken, pruriginösem Ausschlag und tumorartigen Schwellungen im Sinne des Quinke'schen Oedems. Die Schwellungen beginnen nach zwei Tagen zu schwinden. Im Laufe einer Woche sind sie völlig zurückgegangen, während mittlerweile neue Schwellungen derselben Art, die den gleichen Verlauf zeigen, auftreten. Neun Jahre vor der Beobachtung dieser Erscheinungen hatte der Patient drei antiluische Kuren durchgeführt. Da die Wassermann'sche Reaktion jetzt wieder positiv ist, wird — neben der Behandlung der Leukämie — Neo-Salvarsan gespritzt. Danach kommt es zu hartnäckigem Erbrechen und zu Hautschwellungen wie nach den Röntgenbestrahlungen. Früher hat der Patient niemals an Jucken, Ausschlag oder Hautschwellungen gelitten.

Die Erklärung für die gleichartigen Beschwerden des leukämischen Patienten nach Röntgenbestrahlungen und Neo-Salvarsangaben findet Grosglik darin, daß er eine infektiöse Aetiologie der Leukämie annimmt. Röntgenstrahlen und Arsen bewirken in gleicher Weise den Zerfall des leukämischen Gewebes. Nach Resorption der Produkte dieses beschleunigten Zerfalls gelangen die Mikroben, wahrscheinlich schon abgetötet, in die Blutbahn. Da nun bereits für das artfremde Eiweiß dieser Mikroben — also ein echtes Antigen — eine Sensibilisierung besteht, kommt es zu den oben beschriebenen Erscheinungen, die von Grosglik als anaphylaktische Reaktionen angesprochen werden. Die üblichen „Leukämide" erklärt Grosglik, aus dem gleichen grundlegenden Gedankengang heraus, als Beantwortung des Spontanzerfalls.

In seinen weiteren Ausführungen wendet sich der Autor gegen Schaumann, der sich in einer früheren Veröffentlichung auf den Standpunkt stellte, daß Hautveränderungen, die bei Leukämien zutage treten, ihre Entstehung unmittelbar den Zerfallsprodukten des erkrankten Gewebes verdanken. Als Argument gegen die Schaumann'sche Auffassung führt

Grosglik die Tatsache an, daß Röntgenstrahlen oft riesige spezifische Tumoren beseitigen, ohne daß es zu irgendwelchen Hauterscheinungen kommt, daß diese im Gegenteil oft nach der Bestrahlung verschwinden. Ferner weist Grosglik darauf hin, daß die Hautsymptome in der Regel ganz spontan, unabhängig von jeder Behandlung, manchmal sogar als Vorboten einer versteckten leukämischen Erkrankung, auftreten, ehe es noch möglich ist, die Diagnose mit den üblichen Methoden — einschließlich der haematologischen — zu stellen. Der spontane Gewebszerfall aber spielt sich, wie Schaumann von Grosglik entgegengehalten wird, im Vergleich zu den röntgenologisch bewirkten Einschmelzungen langsam und in verschwindend kleinem Maßstab ab. Grosglik lehnt also die — neben Schaumann auch von anderen Autoren vertretene — herrschende Auffassung ab, nach der die „Leukämide" als Ausdruck einer durch Zerfallsprodukte des erkrankten Gewebes bedingten primären Intoxikation zu deuten sind. Er ist der Ansicht, daß es sich vielmehr um die Reaktion bei einer sekundären, auf dem Wege der Anaphylaxie entstandenen Intoxikation handelt.

Wir kommen nunmehr zur Auswertung des von uns abgehandelten kasuistischen Materials. Es ergibt sich die Tatsache, daß wir in der Literatur bei chronischen myeloischen Leukämien bzw. Hyperplasien des myeloischen Zellstaates Bilder beschrieben finden, die eine Analogie zu den von uns beobachteten Erscheinungen aufweisen. Deshalb und da wir in unserem Falle klinisch und anamnestisch andere für die Oedeme differentialdiagnostisch verantwortlich zu machende Ursachen (vorübergehende Stauungen, Phlegmonen, Erysipel, Thrombosen, Überempfindlichkeitserscheinungen von denen der Patient aus der Zeit vor seiner Erkrankung berichtet usw.) ausschließen konnten, glauben wir berechtigt zu sein, die im Anfang aufgeworfene Frage nach dem Zusammenhang der Oedeme mit der Grundkrankheit unseres Patienten zu bejahen. Zu unserer Unterstützung zitieren wir überdies noch Arzt und Fuß, die sagen: „Bei Feststellungen von leukämischen Verhältnissen im Blutbild wird der Schluß, die Hautveränderungen im gleichen Sinne zu werten, fast ausnahmslos sich als richtig erweisen."

Wenden wir uns nunmehr der zweiten Frage, die wir uns gestellt haben, der Frage nach dem Wesen des Zusammenhangs zu. Wir bemerken vorweg, daß wir bei der Behandlung dieses Problems über den engen Rahmen der chronischen myeloischen Leukämie hinaus das Wesen der unspezifischen Hautveränderungen bei den Leukämien überhaupt diskutieren.

Soweit wir die Literatur übersehen — und wir glauben, daß uns etwas Wesentliches nicht entgangen ist — werden die Erscheinungen entweder als Produkte einer Antigen-Antikörper-Reaktion oder als Resultate einer unmittelbaren Intoxikation angesehen.

Der erstgenannten Ansicht, die besonders eingehend von Grosglik begründet und vertreten wird, können wir uns nicht anschließen. Wir halten den Standpunkt Naegelis für maßgebend, der mit Begründungen, die für uns durchaus überzeugend sind, zur strikten Ablehnung einer infektiösen Aetiologie der Leukämien kommt. Damit können wir einen allergischen Vorgang im ursprünglichen und richtigen Sinne des Wortes, d. h. eben eine durch körperfremdes Eiweiß bedingte Antigen-Antikörper-Reaktion, nicht als ursächlich für die unspezifischen Hautveränderungen bei den Leukämien anerkennen.

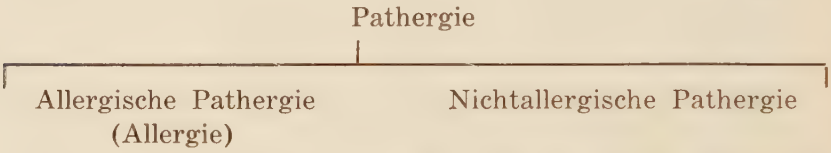
Wir möchten an dieser Stelle einfügen, daß wir nach unserer eben gekennzeichneten Auffassung die Bezeichnung „Leukämide" (Audry) für die unspezifischen Hauterscheinungen der Leukämien ablehnen, da sie in ihrer Anlehnung an den Begriff der Tuberculide, Trichophytide usw. zu sehr die Ansicht zu involvieren scheint, als stände ein Erreger als auslösender Faktor hinter ihnen.

Die Erklärung der unspezifischen Hautveränderungen in der Art, daß man sie als Ergebnisse einer „primären" Intoxikation anspricht, geben, neben anderen Autoren, Schaumann und, wenn wir Kuznitzky recht verstehen, wohl auch dieser, wenn nach ihm die „Leukämide" vielleicht für ein bei myeloischer und lymphatischer Leukämie gemeinsames Toxon sprechen. Die Argumente, mit denen Grosglik die Auffassung verwirft, als handele es sich bei den Hautveränderungen lediglich um unmittelbare Vergiftungen (siehe Seite 18), sind auch uns für die Ablehnung dieser Ansicht maßgebend.

Bevor wir unsere Anschauung von der Genese der unspezifischen Hautveränderungen bei Leukämien dartun, sollen, zur Klärung der Begriffe, einige Bemerkungen vorangeschickt werden.

Wir haben früher bereits gesagt, daß, um Verwirrungen zu vermeiden, der Begriff „Allergie" in absoluter Ausschließlichkeit zu beschränken ist auf die Vorgänge, die ausgelöst werden durch körperfremdes Eiweiß und die sich damit als Antigen-Antikörper-Reaktion darstellen. Neben die Allergie tritt die nichtallergische Pathergie (R ö ß l e) als die Gesamtheit aller, nicht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhenden, krankhaften Erscheinungen auf Grundlage einer veränderten Reaktionsweise.

Schematisch würden sich die Begriffe also wie folgt zueinander verhalten:



Nach U r b a c h wird bei der nichtallergischen Pathergie durch praedisponierende Einwirkungen ein bestimmtes Organ, z. B. das periphere Gefäßnervensystem, in den Zustand einer gewissen Labilität gebracht, so daß äußere oder innere Umstände an diesem bestimmte veränderte Reaktionsweisen veranlassen.

Nicht selten erfolgt, wie U r b a c h weiter ausführt, die Umstimmung des Organismus durch Verbrennungen, starken Sonnenbrand, größere chirurgische Eingriffe, bei denen reichlich Gewebssubstanz zerstört wird, Leberschädigungen, Funktionsstörungen der endokrinen Drüsen, psychische Insulte usw. Die derart sensibilisierten Organe reagieren dann pathergisch auf von außen oder innen auf sie einwirkende Reize. Diese sind naturgemäß mannigfaltigster Art. Beispielsweise erwähnt U r b a c h, daß Kälte-, Wärme- und Druckurticaria (ein beträchtlicher Prozentsatz aller Urticariakranken leidet an dieser sogenannten physikalischen Urticaria) nur ausnahmsweise echte allergische Erkrankungen darstellen, daß sie vielmehr fast immer auf eine nichtallergische Pathergie zurückzuführen sind.

In das Gebiet der nichtallergischen Pathergie gehört auch ein Fall von Biberstein mit starker Urticaria beim Schwitzen nach körperlichen Anstrengungen, während im Lichtschwitzbad beim gleichen Patienten nur vereinzelte Quaddeln auftraten. Biberstein meint, daß vielleicht Umsetzungsprodukte bei der Muskelarbeit für die Auslösung der Urticaria eine Rolle spielen. Gelegentlich einer Besprechung dieses Falles zweifelt Jadassohn nicht an der Existenz einer psychisch ausgelösten Urticaria. Diese brauchte nicht unmittelbar zentral bedingt zu sein; es könnten durch zentrale Einflüsse die Drüsen — auch die endokrinen — zu stärkerer Sekretion angeregt werden und dadurch in der Haut individuell-urticariogene Stoffe zur Wirkung kommen.

Assmann vertritt den Standpunkt, daß die angioneurotischen Symptome (Quincke'sches Oedem usw.) auf eine konstitutionelle Überempfindlichkeit gegen chemische Reize zu beziehen sind, die wohl größtenteils von im Körper selbst gebildeten Stoffen ausgehen.

v. Bergmann hält die Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch im intermediären Stoffwechsel entstehende Abbauprodukte bedingt sind, für besonders wichtig. Er sagt wörtlich: „Ich zweifle, ob die allergischen Stoffe wirklich von intestinaler Resorption her so oft auf dem Wege durch die Pfortader zur Leber gelangen müssen und nicht vorwiegend intermediär entstehende Stoffe sind." Und: „Statt intestinaler, erscheint mir wichtiger die intermediäre „Autointoxikation" des sensibilisierten Organismus oder Gewebes, das überstürzend den Abbau vollzieht."

Nach den vorstehenden Ausführungen über nichtallergische Überempfindlichkeitsreaktionen einerseits und unter Berücksichtigung des pathologischen Geschehens bei den Leukämien andrerseits, formulieren wir unsere Auffassung dahin, daß es sich bei den unspezifischen Hauterscheinungen der Leukämien um pathergische Reaktionen im Sinne einer nichtallergischen Überempfindlichkeit handelt. Die Sensibilisierung der Haut und anderer Organe dürfte durch die gestörten intermediären Vorgänge — wir nennen nur den erhöhten Harnsäurespiegel des Blutes — hinreichend erklärt werden.

Die Auslösung der Reaktionen kann durch die Unzahl von Faktoren erfolgen, die oben bereits gestreift wurden. Im Ein-

zelfall wird nicht immer festzustellen sein, ob ein psychisches Trauma oder ein äußerer Druck auf die Haut oder sonst ein Moment veranlassend gewesen ist. Möglicherweise wurden die Oedeme in dem von uns beobachteten Fall mittelbar durch das Arsen veranlaßt. Es gewinnt diese Annahme dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß ja auch Grosglik Oedeme nach Arsen (Neo-Salvarsan) beobachtete. Im Fall Gelderman (Seite 16) ist es möglich, daß das Fieber auslösend war. Im Fall Grosglik (Seite 17) spielen die Röntgenstrahlen zweifellos die gleiche Rolle wie das Arsen.

Daß das bei unserem Patienten, ebenso wie im Fall Grosglik, beobachtete Erbrechen auch eine pathergische, nichtallergische Überempfindlichkeitsreaktion darstellt, dürfte nicht zweifelhaft sein. Gestützt wird diese Annahme noch durch die Ansicht Rößles, daß die Erfolgsorgane der Sensibilisierungen in erster Linie die Gefäßwände und ihre Vasomotoren, sodann die glatten Muskelfasern sind.

Weiterhin möchten wir auch die von Weissenbach und Krafft bei Leukämien erwähnten Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen als pathergische Reaktionen im besprochenen Sinne ansehen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir, ausgehend von der Beobachtung flüchtiger Oedeme und protrahierten Erbrechens bei chronischer myeloischer Leukämie, den Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Grundkrankheit bejahen. Das Wesen dieses Zusammenhangs, und darüber hinaus sämtlicher unspezifischer Haut- und Gelenkerscheinungen bei Leukämien überhaupt, sehen wir in einer pathergischen, nichtallergischen Überempfindlichkeitsreaktion. Die vielfach übliche Bezeichnung „Leukämide“ für die unspezifische Hauterscheinungen halten wir für nicht sinnvoll.

Die Anregung zu der vorstehenden Arbeit erhielt ich von Herrn Dozent Dr. Jürgens. Hierfür, und für sein großes, mir bei der Durchführung bewiesenes Entgegenkommen, möchte ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sagen.

Literaturangabe

1. Arzt und Fuß, „Hauterkrankungen bei Leukosen und Leukoblastomen sowie verwandte Zustände", in Jadassohn „Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten". 1929.
2. L. Arzt, „Leukämische Erkrankungen der Haut." Wiener klin. Wochenschrift 1933.
3. Assmann, „Angioneurotische exsudative Diathese." Deutsche med. Wochenschrift 1932, 33.
4. G. v. Bergmann, „Funktionelle Pathologie" 1936.
5. Curschmann, Deutsche med. Wochenschrift, 1935, 8.
6. Chra. I. Gelderman, „Ein Fall von atypischer chronischer myeloischer Leukämie mit vorübergehenden Hautveränderungen." Kongreßzentralblatt für die gesamte Innere Medizin 1932.
7. A. Grosglik, „Hauterscheinungen im Verlauf einer chronischen myeloischen Leukämie, entstanden unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen." (Beitrag zur Pathogenese der Leukämie.) Strahlentherapie 33 (1929).
8. Krafft, „Leukämische Gelenksymptome im Kindesalter." Kinderärztliche Praxis 1936, 7.
9. Kuznitzky, „Leukämie der Haut." Zeitschrift f. Klin. Medizin 1925.
10. P. Morawitz und G. Deneke, „Blut und Blutkrankheiten", in v. Bergmann-Staehelin „Handbuch der Inneren Medizin." 1926.
11. O. Naegeli, „Blutkrankheiten und Blutdiagnostik." 1931.
12. Opitz, Monatsschrift für Kinderheilkunde 1930.
13. Poulsson, „Lehrbuch der Pharmakologie." 1934.
14. R. Rössle, „Allergie und Pathergie." Klin. Wochenschr. 1933, 15.
15. Ph. Stagelschmidt, „Zur Klinik der Leukämien." Fol. haemat. 51 (1933).
16. Steinbrink und Stukowski, „Ueber einen Fall von chronischer myeloischer Leukämie mit Hauterscheinungen bei einer Jugendlichen." Zeitschrift f. Klin. Medizin 101, 386 (1925).
17. E. Urbach, Medizinische Klinik 1934.

18. E. Urbach und S. Wolfram, „Allergisierung und Desallergisierung.“ Klinische Wochenschrift 1935, 40.

19. Weissenbach, R. L., I. Martineau, G. Raulet-Lapointe, Ch. Bourdillonet, D. Rouget, „Urticaria und akutes circumscriptes Oedem mit Purpura, recidivierend auftretend bei einem Mann mit Monocytenleukämie.“ (Ref. v. Fuß im Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1936).

20. Bericht aus der Schlesischen Dermatologischen Gesellschaft Breslau. Sitzung vom 8. Mai 1926. Klinische Wochenschrift 1926, 51.

Lebenslauf

Am 2. Juli 1897 wurde ich als Sohn des Oberbergrates Ferdinand K a e t h e r in Aachen geboren. Das Abiturientenexamen bestand ich 1914 am Gymnasium in Rheine (Westfalen). Am Feldzug nahm ich von 1914 bis 1918 an der Front teil, wurde verwundet und erhielt das E. K. I. und II., das Verwundetenabzeichen (schwarz), das Hohenzollernsche Ehrenkreuz III. Klasse und den Orden vom Zähringer Löwen. 1919 wurde mir der erbetene Abschied aus dem aktiven Heeresdienst mit dem Charakter als Oberleutnant bewilligt. Von 1920 bis 1923 studierte ich in Berlin, Münster und Heidelberg Staats- und Wirtschaftswissenschaften und beschloß mein Studium mit dem Kaufmännischen Diplomexamen und der Promotion zum Dr. phil. Von 1923 bis 1930 war ich kaufmännisch tätig. Von 1930 bis 1935 studierte ich in Berlin Medizin und beendete das Staatsexamen am 14. Januar 1936. Das praktische Jahr, auf das mein Kriegsdienst mit einem halben Jahr angerechnet wurde, absolvierte ich vom 1. Februar bis 31. Juli 1936 an der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Westend in Berlin (Direktor: Prof. Dr. Umber). Mit dem 1. August 1936 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Seit 1. Oktober 1936 bin ich an der III. Universitäts-Klinik Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Werner Jansen) tätig.